

AC

5/9/1

000862543

WPI Acc No: 1972-22514T/197214

**Antibacterial azetidin-2-one derivs - prepd by ozonolysis of
other derivs contg unsatd gps**

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH)

Number of Countries: 005 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
BE 772940	A					197214 B
DE 2046823	A					197215
NL 7112825	A					197215
JP 47007219	A					197217
FR 2108457	A					197233

Priority Applications (No Type Date): DE 2046823 A 19700923

Abstract (Basic): BE 772940 A

Title cpds. have formula: (where R1 is (a) H, Ph opt. substd. by alkyl, halogen, nitro, CN, sulphamoyl, carbamoyl, carboxylic ester, alkyl-SO2 or CF3, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, cyanoalkyl, alkyl-O/S-alkyl, (substd.) phenalkyl, or (b) carboxyalkyl, alkoxy-carbonylalkyl, formylalkyl, or alkyl-carbonylalkyl; R2 is (a) Ph opt. substd. as above, alkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, haloalkyl, cyanoalkyl, alkyl-O/S-alkyl, phenalkyl, or benzyhydril or trityl, or (b) CHO or COOH if n = 0, or formyl-carbonylalkyl, alkoxy-carbonylalkyl or alkyl-carbonylalkyl; at least one of R1 and R2 being chosen from (b); R3 is H, halogen, OH, N3 acylamino, RSO2O (R is alkyl opt. halogenated or CN), aryl (Ph, naphtyl) opt. substd. by alkyl, alkoxy, halogen, nitro, CN, sulphamoyl, carboxylic ester, carbamoyl, alkyl-SO2 or CF3; R4 is H, halogen; Y is O or S; n is 0 or 1). Pref. (Y)n is S. E.g. N-phenyl-3,3-dichloro-4-styrylazetidin-2-one on ozonolysis gives the 4-formyl deriv.

Title Terms: ANTIBACTERIAL; AZETIDINE; ONE; DERIVATIVE; PREPARATION;
OZONOLYSIS; DERIVATIVE; CONTAIN; UNSATURATED; GROUP

Derwent Class: B03

International Patent Class (Additional): C07C-000/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D01; B12-A01

Chemical Fragment Codes (M2):

01 J5 M121 M111 M123 M113 M125 M115 M126 M116 M129 M132 M141 M142 M135
M147 M282 M283 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222
M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233 M240 M260 M270 M281 M311 M312
M313 M314 M315 M316 M332 M334 M321 M322 M323 M320 M280 M342 M340
M344 M350 M380 M370 M360 M391 M392 M393 C316 D611 D612 F410 G221
G299 G100 G040 M150 M533 M532 M531 G050 G599 K431 K432 K499 K442
K350 K399 L140 L199 K510 H211 H212 H213 J111 J171 J411 J412 J451
J471 J452 J472 J331 J332 J321 J322 H401 H421 J521 J581 J582 J523
J211 J212 J231 J232 J271 J272 J273 H341 H342 H343 H521 H592 H522
H523 H541 H594 H542 H543 H581 H598 H582 H583 H584 H589 H599 H601
H608 H609 H685 H602 H603 H600 H721 N050 N000 P220 M510 M511 M521
M530 M540 M541 M542 M710 M720 M412 M413 M902

Ring Index Numbers: 70051; 70033; 70194

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2002 Thomson Derwent. All rights reserved.

BEST AVAILABLE COPY

© 2002 The Dialog Corporation

(5) *catel*

Int. Cl.:

07 d. 25/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl.: 12 p. 5

1
26
4

(52)

(10)

(11)

(21)

(22)

(43)

Offenlegungsschrift 2046823

Aktenzeichen: P 20 46 823.9

Anmeldetag: 23. September 1970

Offenlegungstag: 30. März 1972

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum: —

(33)

Land: —

(31)

Aktenzeichen: —

(54)

Bezeichnung: Neue Azelidione-(2) und Verfahren zu deren Herstellung

(81)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder: Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning,
6230 Frankfurt-Höchst

Vertreter gem. § 16 PatG: —

(72)

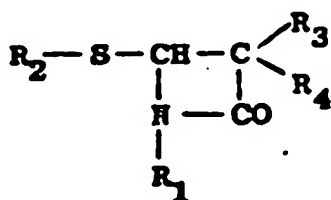
Als Erfinder benannt: Lattrell, Rudolf, Dr., 6240 Königstein;
Lohaus, Gerhard, Dr., 6233 Kelkheim

DT 2046823

R_5 a) die gleiche Bedeutung wie R_1 a) hat oder
 b) einen C_3-C_{10} -Alkenyl-, C_3-C_{10} -Alkinyl-, C_3-C_{10} -Halogenalkenyl-, 2'-Furyl- C_1-C_3 -alkyl-, 2'-Thienyl- C_1-C_3 -alkyl- oder einen Phenyl- C_1-C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest durch elektronenliefernde Substituenten, vorzugsweise Hydroxy-, Alkoxy- und/oder Aminogruppen, substituiert ist, bedeutet,

R_6 a) die gleiche Bedeutung wie R_2 a) hat oder
 b) einen 2'-Furyl-, 2'-Thienyl-, einen β -Phenylvinylrest, wobei der Phenylrest wie oben angegeben substituiert sein kann, oder einen C_3-C_{10} -Alkenyl-, C_3-C_{10} -Alkinyl-, C_3-C_{10} -Halogenalkenyl-, C_3-C_{10} -Halogenalkinyl-, 2'-Furyl-, C_1-C_3 -alkyl-, 2'-Thienyl- C_1-C_3 -alkyl- oder einen Phenyl- C_1-C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest durch elektronenliefernde Substituenten, vorzugsweise Hydroxy-, Alkoxy- und/oder Aminogruppen, substituiert ist, bedeutet,
 wobei mindestens einer der Reste R_5 und R_6 die jeweils unter b) angegebene Bedeutung besitzt,
 mit Ozon behandelt und die so erhaltenen Verbindungen hydrolysiert bzw. reduziert.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel



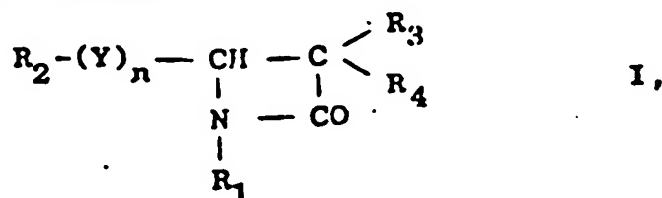
III

worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und mindestens einer der Reste R_1 und R_2 die jeweils unter b) angegebene Bedeutung besitzt.

209814/1649

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Azetidinonon-(2) der allgemeinen Formel



worin

- R_1 a) ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, der durch Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Sulfamido-, Carbonamido-, Carbonsäureester-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, einen C_1-C_{10} -Alkylrest, C_5-C_7 -Cycloalkyl-, C_3-C_6 -Cycloalkyl- C_1-C_6 -alkyl-, C_2-C_{10} -Halogenalkyl-, C_3-C_{10} -Halogenalkenyl-, C_1-C_3 -Cyanalkyl-, C_1-C_3 -Alkyl-X- C_2-C_6 -alkyl-, wobei X für Sauerstoff oder Schwefel steht, einen Phenyl- C_1-C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest, wie oben angegeben, substituiert sein kann, oder
- b) einen Carboxy- C_1-C_6 -alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxycarbonyl- C_1-C_6 -alkyl-, einen Formyl- C_1-C_6 -alkyl- oder einen C_1-C_6 -Alkyl-carbonyl- C_1-C_6 -alkylrest bedeutet,
- R_2 a) einen Phenylrest, der durch Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Sulfamido-, Carbonamido-, Carbonsäureester-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, einen C_1-C_{10} -Alkylrest, C_5-C_7 -Cycloalkyl-, C_3-C_6 -Cycloalkyl- C_1-C_6 -alkyl-, C_2-C_{10} -Halogenalkyl-, C_1-C_3 -Cyanalkyl-, C_1-C_3 -Alkyl-X- C_2-C_6 -alkyl-, wobei X für Sauerstoff oder Schwefel steht oder einen Phenyl- C_1-C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest wie oben

./22

angegeben substituiert sein kann,*) bedeutet, oder
falls n null ist,

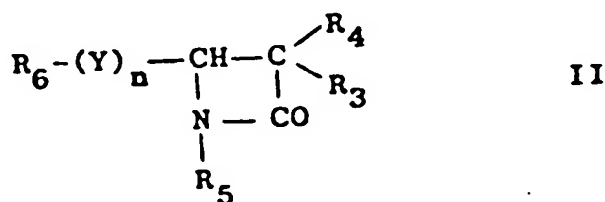
- b) einen Formyl- oder Carboxylrest, oder einen Formyl-carbonyl- C_1-C_6 -alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl- C_1-C_6 -alkyl- oder einen C_1-C_6 -Alkyl-carbonyl- C_1-C_6 -alkylrest bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 die jeweils unter b) angegebene Bedeutung besitzt,

R_3 ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, eine Azido- oder eine Acylaminogruppe oder eine Sulfonyloxygruppe der Formel $R-SO_2-O-$ bedeutet, in welcher R eine Alkylgruppe, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, die durch Halogenatome oder Cyangruppen substituiert sein kann, einen Arylrest, vor allem ein Phenyl- oder Naphthylrest, die durch Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Halogenatomen, Nitro-, Cyan-, Sulfonamido-, Carbonsäureester-, Carbonamido-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppen substituiert sein können,

R_4 ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom, bedeutet,

Y für -O- oder -S- steht und
n null oder 1 bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, daß man Azetidinone-(2) der allgemeinen Formel



worin R_3 , R_4 , Y und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben,

*) oder einen Benzhydryl- oder Tritylrest,

FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT vormals
Meister Lucius & Brünig, Frankfurt/Main

Datum: 17. September 1970

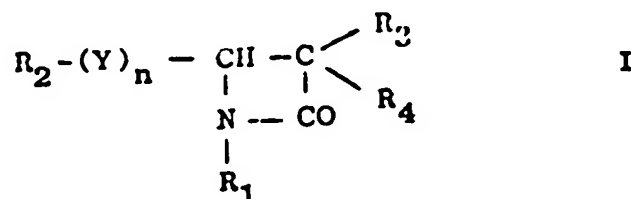
Dr.B/jk

Aktenzeichen:

HOE 70/F 180

Neue Azetidinone-(2) und Verfahren zu deren Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Azetidinonen-(2) der allgemeinen Formel



worin

- R_1 a) ein Wasserstoffatom, einen Phenylrest, der durch Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Sulfamido-, Carbonamido-, Carbonsäureester-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, C_5 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl-, C_2 - C_{10} -Halogenalkyl-, C_3 - C_{10} -Halogenalkenyl-, C_1 - C_3 -Cyanalkyl-, C_1 - C_3 -Alkyl-X- C_2 - C_6 -alkyl-, wobei X für Sauerstoff oder Schwefel steht, einen Phenyl- C_1 - C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest wie oben angegeben, substituiert sein kann, oder
- b) einen Carboxy- C_1 - C_6 -alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxycarbonyl- C_1 - C_6 -alkyl-, einen Formyl- C_1 - C_6 -alkyl- oder einen C_1 - C_6 -Alkyl-carbonyl- C_1 - C_6 -alkylrest bedeutet,
- R_2 a) einen Phenylrest, der durch Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Sulfamido-, Carbonamido-, Carbonsäureester-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, C_5 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl-, C_2 - C_{10} -Halogenalkyl-,

./2

C_1-C_3 -Cyan-alkyl-, C_1-C_3 -Alkyl-X- C_2-C_6 -alkyl-, wobei X für Sauerstoff oder Schwefel steht oder einen Phenyl- C_1-C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest wie oben angegeben substituiert sein kann*,) bedeutet, oder falls n null ist,

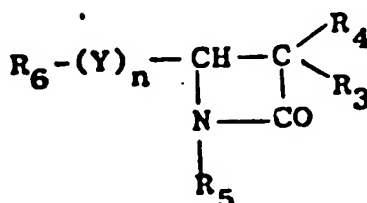
b) einen Formyl- oder Carboxylrest, oder einen Formyl-carbonyl- C_1-C_6 -alkyl-, C_1-C_6 -Alkoxy-carbonyl- C_1-C_6 -alkyl- oder einen C_1-C_6 -Alkyl-carbonyl- C_1-C_6 -alkylrest bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 die jeweils unter b) angegebene Bedeutung besitzt,

R_3 ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, eine Azido- oder eine Acylaminogruppe oder eine Sulfonyloxygruppe der Formel $R-SO_2-O-$ bedeutet, in welcher R eine Alkylgruppe, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, die durch Halogenatome oder Cyangruppen substituiert sein kann, einen Arylrest, vor allem einen Phenyl- oder Naphthylrest, die durch Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Halogenatomen, Nitro-, Cyan-, Sulfonamido-, Carbonsäureester-, Carbonamido-, Alkylsulfonyl- oder Trifluormethylgruppen substituiert sein können,

R_4 ein Wasserstoff- oder ein Halogenatom, insbesondere ein Chlor- oder Bromatom, bedeutet,

Y für -O- oder -S- steht und
n null oder 1 bedeutet,

bei dem man Azetidinon-(2) der allgemeinen Formel



II

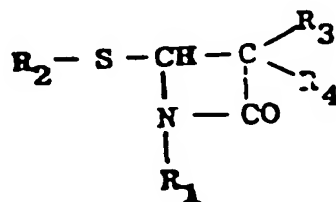
*) oder einen Benzhydryl- oder Tritylrest

./3

worin R_3 , R_4 , Y und n die vorstehend genannten Bedeutungen haben,

- R_5 a) die gleiche Bedeutung wie R_1 a) hat, oder
 b) einen C_3 - C_{10} -Alkenyl-, C_3 - C_{10} -Halogenalkenyl-,
 2'-Furyl- C_1 - C_3 -alkyl-, 2'-Thienyl- C_1 - C_3 -alkyl- oder
 einen Phenyl- C_1 - C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest
 durch elektronenliefernde Substituenten, vorzugsweise
 Hydroxy-, Alkoxy- und/oder Aminogruppen substituiert
 ist, bedeutet,
- R_6 a) die gleiche Bedeutung wie R_2 a) hat, oder
 b) einen 2'-Furyl-, 2'-Thienyl-, einen β -Phenylvinylrest,
 wobei der Phenylrest wie oben angegeben substituiert
 sein kann, oder einen C_3 - C_{10} -Alkenyl-, C_3 - C_{10} -Alkinyl-,
 C_3 - C_{10} -Halogenalkenyl-, C_3 - C_{10} -Halogenalkinyl-,
 2'-Furyl- C_1 - C_3 -alkyl-, 2'-Thienyl- C_1 - C_3 -alkyl- oder
 einen Phenyl- C_1 - C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest
 durch elektronenliefernde Substituenten, vorzugsweise
 Hydroxy-, Alkoxy- und/oder Aminogruppen, substituiert
 ist, bedeutet,
 wobei mindestens einer der Reste R_5 und R_6 die jeweils
 unter b) angegebene Bedeutung besitzt,
 mit Ozon behandelt, und die so erhaltenen Verbindungen
 hydrolysiert bzw. reduziert.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der allgemeinen Formel

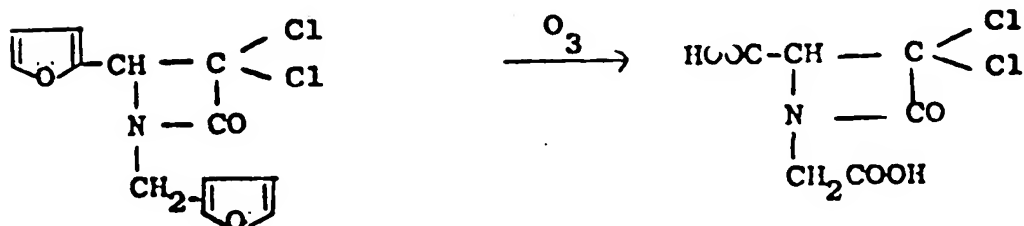
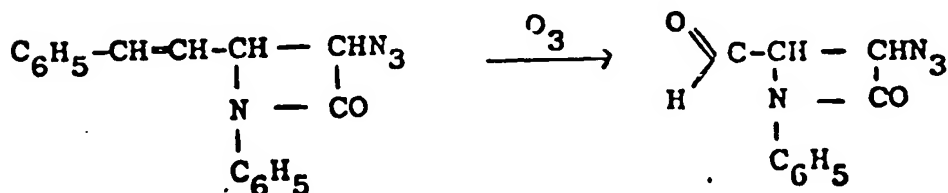


III

worin R_1 , R_3 und R_4 die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

- R_2 a) einen Phenylrest, der durch Alkylgruppen, vorzugsweise mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen, Halogen-, Nitro-, Cyan-, Sulfonyl-, Carbonamido-, Carbonsäureester-, Alkylsulfonyl oder Trifluormethylgruppen substituiert sein kann, einen C_1 - C_{10} -Alkylrest, C_5 - C_7 -Cycloalkyl-, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_6 -alkyl, C_2 - C_{10} -Halogenalkyl-, C_1 - C_3 -Cyan-alkyl, C_1 - C_3 -Alkyl-X- C_2 - C_6 -alkyl-, wobei X für Sauerstoff oder Schwefel steht, oder einen Phenyl- C_1 - C_3 -alkylrest, wobei der Phenylrest wie oben angegeben substituiert sein kann. bedeutet*) oder
- b) einen Formyl-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl-, C_1 - C_6 -Alkoxy-carbonyl- C_1 - C_6 -alkyl- oder einen C_1 - C_6 -Alkyl-carbonyl- C_1 - C_6 -alkylrest bedeutet, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 die jeweils unter b) angegebene Bedeutung besitzt.

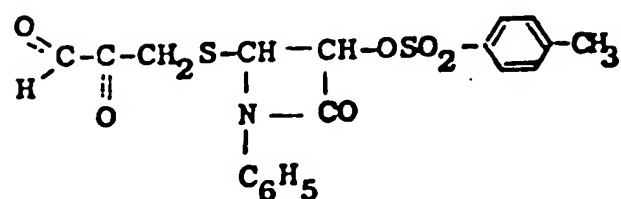
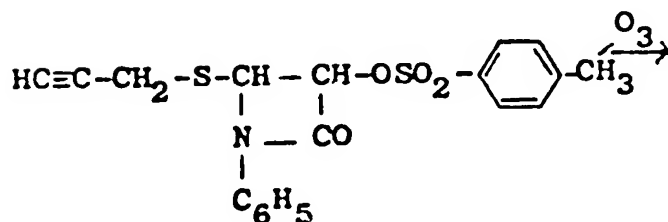
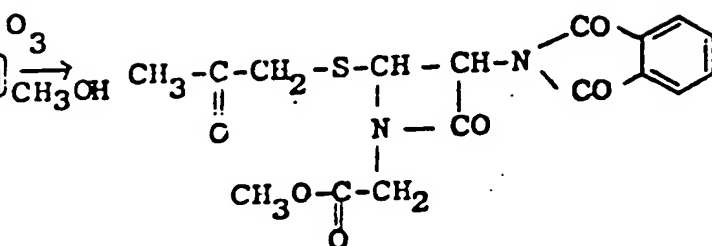
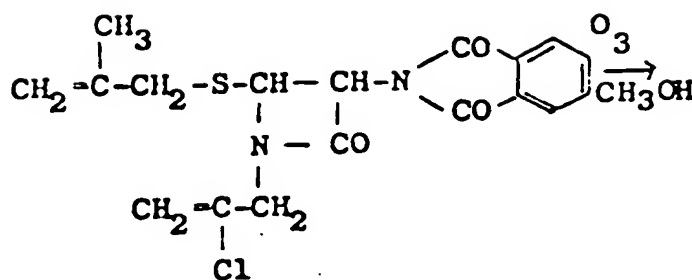
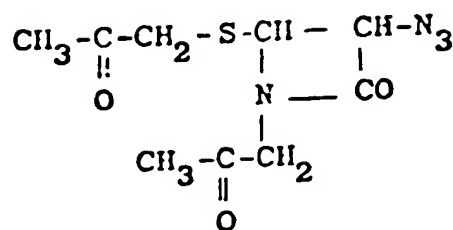
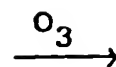
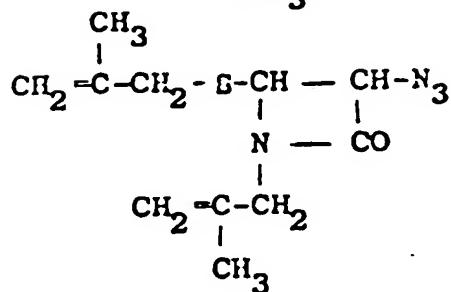
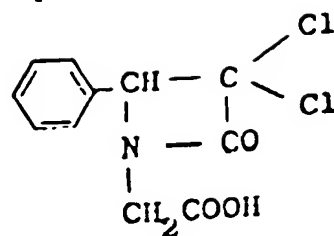
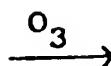
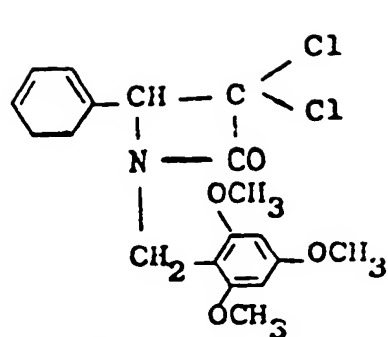
Das erfindungsgemäße Verfahren wird nachstehend an einigen typischen Beispielen formelmäßig erläutert:



*) oder einen Benzhydryl- oder einen Tritylrest,

./ 4a

- 5 - 9



Besondere Bedeutung kommt denjenigen Verbindungen der oben-
genannten Formeln I, II und III zu, in denen die Reste R_1
bis R_6 die folgenden Bedeutungen haben:

- R_1 - Phenyl, Benzyl, Wasserstoff, Carboxymethyl, Acetonyl,
Formylmethyl;
- R_2 -Y - Formyl, Carboxy/^{wenn n null ist,}Methylthio, Acetonylthio, Formylcarbo-
nylmethyl, Phenyl;
- R_4 - Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, Wasserstoff;
- R_3 - Halogen, insbesondere Chlor, Brom, Wasserstoff, Hydroxy,
Azid, Phthalimido, Alkyl- und Naphthylsulfonylreste
oder Phenylsulfonyloxyreste, wobei der Phenyl- bzw.
Naphthylrest durch 1 - 3 Methylgruppen oder Halogen-
atome, insbesondere Chlor oder Brom, substituiert
sein kann;
- R_5 - Phenyl, Benzyl, Wasserstoff, Furfuryl- oder Alkenyl-
reste, insbesondere 2-Methyl-propen-(2)-yl, 2-Chlor-
propen-(2)-yl oder Propen-(2)-yl;
- R_6 - Phenyl, Styryl, Vinyl, Furyl, /^{wenn n null ist,} Methylthio- oder
Alkenylthioester, insbesondere 2-Methyl-propen-(2)-yl-
thio, 2,3-Dimethyl-buten-(2)-yl-thio oder Propargyl-
thio, Tritylthio.

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangs-
verbindungen der obigen Formel II können in an sich bekann-
ter Weise hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung
von Säurechloriden mit der entsprechenden Schiff'schen
Base.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren war es überraschend, daß
der empfindliche β -Lactamring nicht angegriffen wird; außer-
dem war es sehr überraschend, daß selbst bei Anwesenheit
leicht oxidierbarer Gruppen, wie dem Sulfidschwefel, dieser
nicht zum Sulfoxid oder Sulfon oxidiert wird, sondern daß
ungesättigte Systeme spezifisch aboxydiert werden.

Zur Oxydation sind pro Doppelbindung 2 Oxydationsäquivalente (zur Aufnahme von 2 Elektronen[†]) erforderlich. Dreifachbindungen verbrauchen ebenfalls 2 Oxydationsäquivalente. Da Ozon ein elektrophiles Reagenz darstellt, werden Doppelbindungen, die durch elektronenziehende Gruppen, z. B. Halogen, substituiert sind, etwas langsamer als entsprechende unsubstituierte Doppelbindungen oxydiert, jedoch verlaufen auch *) noch mit genügender Geschwindigkeit, so daß eine selektive Oxydation bei Anwesenheit von sulfidischem Schwefel möglich ist.

Die bei der Oxydation gebildeten primären Oxydationsprodukte (Ozonide, Peroxyde) brauchen nicht isoliert zu werden, sondern sie können durch reduktive oder hydrolytische Nachbehandlung direkt in die erfindungsgemäß beschriebenen Azetidinone-(2) der Formel I übergeführt werden.

Die Oxydationen können in aprotischen, hydroxylfreien Lösungsmitteln, wie Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Aceton, Äthylacetat, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Acetonitril, Pyridin, Toluol, Chlorbenzol oder in hydroxygruppenhaltigen Lösungsmitteln, wie niederen Alkoholen, niederen Carbonsäuren oder Wasser, ausgeführt werden. Es ist auch möglich und insbesondere im Hinblick auf Lösevermögen und Aufarbeitung vorteilhaft, in Mischungen beider Lösungsmittelgruppen zu arbeiten.

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Temperaturen zwischen -80 und +50°C ausgeführt, doch ist auch das Arbeiten bei höheren Temperaturen bis etwa 100°C möglich. Bei Anwesenheit anderer leicht oxydierbarer Gruppen, wie Sulfidschwefel, wird vorzugsweise bei Temperaturen unterhalb -20°C gearbeitet.

Verbindungen, die eine reduktive Spaltung der primären Oxyda-

+) d. h. 1 Äquivalent Ozon

. / 7

*) bei ihnen die Oxidation

209814/1649

tionsprodukte bewirken, sind aus der Literatur bekannt. Verwendet werden können z. B. Phosphine, wie Triphenylphosphin, Tributylphosphin, Phosphite, wie Triphenylphosphit, Triäthylphosphit, Kaliumjodid, Dimethylsulfid, katalytischer Wasserstoff, Lithiumaluminiumhydrid, Natriumsulfit und Natriumbisulfit.

Eine hydrolytische Spaltung der Primäroxidationsprodukte wird erreicht, wenn die Oxydation in Gegenwart von hydroxylhaltigen Lösungsmitteln ausgeführt wird. Diese können auch nachträglich hinzugefügt werden, auch Zusätze von sauren (z. B. H_2SO_4 , H_3PO_4 , BF_3 -Ätherat) oder basischen Katalysatoren (z. B. $NaOH$, CH_3COONa , Pyridin, Triäthylamin) sind möglich.

Die bei der Oxydation von halogensubstituierten Doppelbindungen gebildeten Säurehalogenide werden durch Zusatz von Alkoholen und Pyridin direkt in die Säureester durch Zusatz von Wasser in die Carbonsäuren übergeführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist präparativ wertvoll. Insbesondere die beschriebenen 4-schwefelsubstituierten Azetidinone-(2) mit funktionellen Gruppen an Schwefel und Stickstoff sind wichtige Ausgangsverbindungen zur Darstellung weiterer Azetidinone-(2). So können z. B. durch Ringschluß unter Eliminierung von Wasser Azetidinone-(2) mit ankondensierten Ringen in Stellung 1,4 erhalten werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen weiterhin wertvolle bakteriostatische und bakterizide Mittel dar.

Beispiel 1:

In eine Lösung von 12,8 g (0,04 Mol) N-Phenyl-3,3-dichlor-4-styryl-azetidinon-(2) in 170 ml Methylenchlorid wird bei $-50^{\circ}C$ ein Ozon-Sauerstoffstrom (1 mMol O_3 /Min.) eingeleitet. Nach 200 Minuten ist die berechnete Menge von 0,04 Mol O_3 aufgenommen. Nach Zugabe von 10 ml Dimethylsulfid wird die

Lösung 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend 2 mal mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Nach Verdampfen des Methylenchlorids verbleiben farblose Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Chloroform bei 120 - 121°C schmelzen.

Ausbeute 0,1 g (82 % der Theorie) N-Phenyl-3,3-dichlor-4-formyl-azetidinon-(2).

$C_{10}H_7Cl_2NO_2$	berechnet:	C 49,21	H 2,89	Cl 29,05	N 5,74	%
(244,1)	gefunden :	C 49,2	H 2,9	Cl 28,9	N 5,7	%.

Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Alkohol/Schwefelsäure (R.L. Shriner, R.C. Fuson, D.Y. Curtin, The Systematic Identification of Organic Compounds Wiley N.Y., 5. Auflage, S. 126) bildet sich quantitativ das 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmelzpunkt 234 - 235°C.

$C_{16}H_{11}Cl_2N_5O_5$	berechnet:	C 45,30	H 2,61	Cl 12,72	N 16,51	%
(424,2)	gefunden :	C 45,5	H 2,8	Cl 16,8	N 16,5	%

Durch Ansäuern der bicarbonathaltigen Waschwässer werden farblose Kristalle erhalten, die nach Umfällen aus Methanol: Wasser (1 : 1) bei 119 - 120°C schmelzen. Sie sind in allen Eigenschaften mit Benzoesäure identisch.

Nach Reduktion der ozonisierten Lösung mit Triphenylphosphin, Kaliumjodid, Palladium/Wasserstoff oder Natriumdithionit entsteht das 4-Formylazetidinon-(2) in vergleichbarer Ausbeute.

Beispiel 2:

5,8 g (0,02 Mol) trans-N-Phenyl-3-azido-4-styryl-azetidinon-(2) in 80 ml Methylenchlorid werden bei -60°C mit Ozon solange behandelt, bis eine Blaufärbung der Lösung das Ende der Reaktion anzeigt.

Nach Zugabe von 5 ml Dimethylsulfid und Aufarbeitung wie im Beispiel 1 beschrieben, werden 2 g (80 % der Theorie) Benzoe-

./9

- 8 - 14
10

säure sowie 3,0 g (69 % der Theorie) trans-N-Phenyl-3-azido-4-formyl-azetidinon-(2) in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 134 - 135°C (aus Chloroform) erhalten.

$C_{10}H_8N_4O_2$	berechnet: C 55,55	H 3,73	N 25,92 %
(216,2)	gefunden: C 55,4	H 3,6	N 26,0 %

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 210°C unter Zersetzung.

$C_{16}H_{12}N_8O_5$	berechnet: C 48,49	H 3,05	N 28,28 %
(396,3)	gefunden: C 48,7	H 3,1	N 28,3 %

Beispiel 3:

2,7 g (0,009 Mol) trans-N-Benzyl-3-azido-4-styryl-azetidinon-(2) werden wie in Beispiel 1 beschrieben mit Ozon oxydiert. Neben Benzoesäure (82 % der Theorie) wird das ölige trans-N-Benzyl-3-azido-4-formyl-azetidinon-(2) erhalten, das als 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert werden kann. Man erhält hierbei gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 158 - 160°C. Die Ausbeute beträgt 2,2g (60 % der Theorie).

$C_{17}H_{14}N_8O_5$	berechnet: C 49,76	H 3,44	N 27,31 %
(410,4)	gefunden: V 49,8	H 3,5	N 27,6 %

Beispiel 4:

4,85 g (0,05 Mol) 4-Vinylazetidinon-(2) werden in 200 ml Methanol bei -60°C bis zur bleibenden Blaufärbung mit Ozon behandelt. Nach Zugabe von 10 ml Dimethylsulfid wird 15 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Zur Charakterisierung des so erhaltenen 4-Formyl-azetidinon-(2) wird sodann eine Lösung von 6 g (0,03 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Al-

./10

Methanol/Schwefelsäure (R.L. Shriner, R.C. Fuson, D.Y. Curtin, The Systematic Identification of Organic Compounds, 5. Auflage, S. 237) zugegeben. Der ausgefallene Niederschlag (6 g) vom 4-Formyl-azetidinon-(2)-2,4-dinitrophenylhydrazon wird aus Eisessig umgefällt und schmilzt dann bei 142 - 144°C.

$C_{10}H_9N_5O_5$ berechnet: C 43,02 H 3,25 N 25,08 %
(279,2) gefunden : C 43,0 H 3,2 N 25,0 %

Beispiel 5:

6 g (0,02 Mol) N-Benzyl-3,3-dichlor-4-(furyl-(2'))-azetidinon-(2) werden in einem Gemisch von 80 ml Methylenchlorid und 5 ml Methanol bei -50°C mit einem Ozon-Sauerstoffstrom (1 mMol O_3 /Minute) behandelt. Nach Aufnahme von 0,032 Mol O_3 ist die Lösung blau gefärbt. Es werden 0,5 ml konzentrierter Salzsäure zugegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Die Lösung wird sodann 3 x mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert, worauf die Bicarbonatlösung mit Salzsäure angesäuert wird. Mit Methylenchlorid werden daraus 5 g eines sauren Harzes extrahiert, das mit Kaliumhydroxyd in Äthanol neutralisiert wird. Zur Charakterisierung des so erhaltenen N-Benzyl-3,3-dichlor-4-carboxy-azetidinon-(2) werden zu dieser Lösung 5 g (0,021 Mol) p-Chlorbenzylthiuroniumchlorid in 50 ml heißem 95 % Äthanol gegeben (R.L. Shriner, R.C. Fuson, D.Y. Curtin, The Systematic Identification of Organic Compounds, 5. Auflage, S. 237). Nach 2 Tagen werden 5 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 170°C abfiltriert. Der Schmelzpunkt bleibt nach Umfällen aus Dioxan unverändert. Man erhält in einer Ausbeute von 53 % der Theorie das p-Chlorbenzylthiuroniumsalz des N-Benzyl-3,3-dichlor-4-carboxy-azetidinon-(2).

$C_{19}H_{18}Cl_3N_3O_3S$ ber.: C 48,07 H 3,82 Cl 22,40 N 8,85 S 6,75 %
(474,8) gef.: C 48,1 H 3,9 Cl 22,3 N 8,9 S 7,0 %

Beispiel 6:

24 g (0,08 Mol) N-Benzyl-3,3-dichlor-4-Furyl-(2')7-azetidinon-(2) werden in 300 ml Eisessig bei +20°C mit Ozon behandelt. Nach Aufnahme von 0,156 Mol O_3 ist die Lösung blau gefärbt. Der Eisessig wird anschließend im Vakuum bei 20 - 30°C Badtemperatur entfernt. Zur Kennzeichnung der erhaltenen 4-Carboxy-Verbindung wird der Rückstand erschöpfend mit einer ätherischen Diazomethanolösung behandelt. Die Destillation liefert 16,5 g N-Benzyl-3,3-dichlor-4-carbomethoxy-azetidinon-(2) in Form eines farblosen Öls vom Siedepunkt 148 - 150°C/0,01 Torr; die Ausbeute beträgt 72 % der Theorie.

$C_{12}H_{11}Cl_2NO_3$ berechnet: C 50,02 H 3,85 Cl 24,61 N 4,86 %
(288,1) gefunden: C 50,3 H 3,7 Cl 24,4 N 5,0 %

Beispiel 7:

22,3 g (0,06 Mol) N-Phenyl-3,3-dibrom-4-Furyl-(2')7-azetidinon-(2) werden in 250 ml Eisessig bei +15°C mit Ozon oxydiert. Nach 6 Stunden ist die Lösung schwach blau gefärbt und rund 0,095 Mol O_3 aufgenommen. Nach Aufarbeitung und Behandeln mit Diazomethan analog Beispiel 6 wird der nach Verdampfen des Äthers verbleibende Rückstand über Kieselgel (0,05 - 0,2 mm, desaktiviert mit 10 % Wasser, 3 x 120 cm Säule) mit Benzol chromatographiert. In den Fraktionen 3 - 13 (je 100 ml) werden 10 g (46 % der Theorie) farblose Kristalle an N-Phenyl-3,3-dibrom-4-carbomethoxy-azetidinon-(2) erhalten, die nach Umfällen aus Benzol : Isopropyläther (1 : 3) bei 134 - 135°C schmelzen.

- 12 -
13

$C_{11}H_9Br_2NO_3$ berechnet: C 36,3% H 2,50 Br 44,03 N 3,86 %
(363,0) gefunden : C 36,6 H 2,5 Br 44,1 N 4,0

Beispiel 8:

11,8 g (0,04 Mol) N-Furfuryl-3,3-dichlor-4-phenyl-azetidinon-(2) werden in 150 ml Eisessig bei +15°C mit Ozon oxydiert. Nach Aufnahme von 0,08 Mol O_3 wird der Eisessig im Vakuum entfernt und zwecks Charakterisierung der erhaltenen Verbindung analog Beispiel 7 mit Diazomethan behandelt und über Kieselgel chromatographiert. In den Fraktionen 2 - 10 werden farblose Kristalle erhalten, die nach Umfällen aus Isopropyläther bei 114°C schmelzen. Man erhält 3 g (26 % der Theorie) N-Carbomethoxymethyl-3,3-dichlor-4-phenyl-azetidinon-(2)

$C_{12}H_{11}Cl_2NO_3$ berechnet: C 50,02 H 3,85 Cl 24,61 N 4,86 %
(288,1) gefunden : C 50,1 H 4,0 Cl 24,5 N 4,9 %

Beispiel 9:

11,5 g (0,04 Mol) N-Furfuryl-3,3-dichlor-4-furyl-(2')-azetidinon-(2) werden in 150 ml Eisessig bei +20°C während 8 Stunden mit Ozon behandelt, wobei 0,14 Mol O_3 verbraucht werden. Zur Charakterisierung des so erhaltenen N-Carboxymethyl-3,3-dichlor-4-carboxy-azetidinon-(2) wird mit Diazomethan umgesetzt und dann gemäß Beispiel 7, jedoch mit Äthylacetat : Cyclohexan (2 : 1) als Elutionsmittel chromatographisch gereinigt. Man erhält N-Carbomethoxymethyl-3,3-dichlor-4-carbomethoxy-azetidinon-(2) als viskoses Öl, das bei 130 - 135°C/0,5 Torr siedet. Die Ausbeute beträgt 4,6 g (42 % der Theorie).

$C_8H_9Cl_2NO_5$ berechnet: C 35,58 H 3,36 Cl 26,26 N 5,19 %
(270,1) gefunden : C 36,2 H 3,6 Cl 25,9 N 5,2 %

./13

209814/1649

Beispiel 10:

7,6 g (0,02 Mol) trans-N-Phenyl-3-phthalimido-4-(2'-methyl-propen-(2')-yl-thio-azetidinon-(2) in 250 ml Methylenchlorid werden bei -60°C mit Ozon behandelt (0,4 mMol O_3 /Minute). Nach Aufnahme von 0,02 Mol O_3 (1 Äquivalent) werden 10 ml Dimethylsulfid zugegeben und 5 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Der nach Verdampfen des Methylenchlorids verbleibende teilweise kristalline Rückstand wird mit Methanol digeriert, worauf die in Methanol unlöslichen Kristalle aus Chloroform : Isopropyläther (1 : 2) umkristallisiert werden. Man erhält 5 g (66 % der Theorie) trans-N-Phenyl-3-phthalimido-4-acetonylthio-azetidinon-(2) vom Schmelzpunkt $172 - 173^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	berechnet:	C 63,15	H 4,24	N 7,36	S 8,43	%
(380,4)	gefunden :	C 62,6	H 4,2	N 7,6	S 8,3	%

Das entsprechende 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 257°C .

$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$	berechnet:	C 55,71	H 3,50	N 14,99	S 5,72	%
(560,6)	gefunden :	C 55,4	H 3,8	N 15,2	S 5,9	%

Beispiel 11:

6,3 g (0,02 Mol) trans-N-(2'-Methyl-propen-(2')-yl-3-phthalimido-4-methylthio-azetidinon-(2) in einem Gemisch aus 200 ml Methylenchlorid und 50 ml Methanol werden wie in Beispiel 10 beschrieben mit Ozon oxydiert. Die Aufarbeitung gemäß Beispiel 10 liefert trans-N-Acetyl-3-phthalimido-4-methylthio-azetidinon-(2) in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt $108 - 109^{\circ}\text{C}$. Die Ausbeute beträgt 4,6 g entsprechend 72 % der Theorie.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	berechnet:	C 56,59	H 4,44	N 8,80	S 10,07	%
(318,4)	gefunden :	C 56,8	H 4,6	N 8,0	S 10,0	%

./14

Beispiel 12:

25 g (0,07 Mol) trans-N-2'-Methyl-propen-(2')7-yl-3-phthalimido-4-2'-methyl-propen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) werden in Methylenchlorid : Methanol (500 : 100 ml) bei -60°C mit Ozon oxydiert. Nach Aufnahme von 0,14 Mol O₃ werden 40 ml Dimethylsulfid zugegeben, worauf 5 Stunden bei Raumtemperatur belassen wird. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand zur Entfernung von Verunreinigungen mit Methanol digeriert. Die erhaltenen farblosen Kristalle werden dann mehrmals mit eiskaltem Methanol gewaschen.

Ausbeute 21 g (83 % der Theorie) an trans-N-Acetyl-3-phthalimido-4-acetylthio-azetidinon-(2) vom Schmelzpunkt 129 - 130°C.

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	berechnet:	C 56,66	H 4,48	N 7,77	S 8,90 %
(360,4)	gefunden:	C 56,8	H 4,5	N 7,9	S 8,8 %

Das entsprechende Bis-2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 240°C.

C ₂₉ H ₂₄ N ₁₀ O ₁₁ S	berechnet:	C 48,34	H 3,36	N 19,44	S 4,45 %
(720,7)	gefunden:	C 48,1	H 3,6	N 19,1	S 4,8 %

Beispiel 13:

Gemäß Beispiel 12 werden 5,7 g (0,015 Mol) trans-N-2'-Methylpropen-(2')7-yl-3-tosyloxy-4-2'-methyl-propen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) in Methylenchlorid : Methanol (200 : 40 ml) bei -60°C mit Ozon oxydiert. Es werden nach Behandeln mit Dimethylsulfid, Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Methanol 3 g (52 % der Theorie) trans-N-Acetyl-3-tosyloxy-4-acetylthio-azetidinon-(2) in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 100 - 101°C erhalten.

./15

$C_{16}H_{19}NO_6S_2$ berechnet: C 49,86 H 4,91 N 3,63 S 16,64 %
(385,5) gefunden : C 49,8 H 4,8 N 3,2 S 16,7 %

Analog ergibt die Oxydation von 24,2 g (0,06 Mol) trans-N-2'-Methyl-propen-(2')7-yl-3-(p-Chlorphenyl)-sulfonyloxy-4-2'-methyl-propen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) 21,2 g (88 % der Theorie) trans-N-Acetyl-3-(p-Chlorphenyl)-sulfonyloxy-4-acetyl-thio-azetidinon-(2) vom Schmelzpunkt 73 - 74°C (aus Methanol).

$C_{15}H_{16}ClNO_6S_2$ berechnet: C 44,39 H 3,97 Cl 8,74 N 3,45 S 15,80 %
(405,9) gefunden : C 44,0 H 3,8 Cl 8,9 N 3,5 S 15,6 %

Ebenfalls analog liefert die Oxydation von 25,7 g (0,059 Mol) trans-N-2'-Methyl-propen-(2')7-yl-3-(3',4'-Dichlorphenyl)-sulfonyloxy-4-2'-methylpropen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) in einer Ausbeute von 11,5 g (44 % der Theorie) das trans-N-Acetyl-3-(3',4'-dichlorphenyl)-sulfonyloxy-4-acetylthio-azetidinon-(2) vom Schmelzpunkt 107 - 108°C (aus Methanol).

$C_{15}H_{15}Cl_2NO_6S_2$ berechnet: C 40,92 H 3,43 Cl 16,10 N 3,18 S 14,57 %
(440,3) gefunden : C 40,7 H 3,8 Cl 16,4 N 3,3 S 14,3 %

Beispiel 14:

5 g (0,02 Mol) cis-N-2'-Methyl-propen-(2')7-yl-3-azido-4-2'-methyl-propen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) werden in Methylenchlorid : Methanol (200 : 50 ml) bei -60°C mit Ozon oxydiert. Nach Aufnahme von 0,04 Mol O_3 werden 20 ml $(CH_3)_2S$ zugegeben. Dann wird 5 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Nach Waschen mit Wasser und Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand über Kieselgel (0,05 - 0,2 mm, desaktiviert mit 10 % Wasser 2,5 x 110-cm-Säule) mit Äthylacetat zu Cyclohexan (2 : 1) chromatographiert. In den Fraktionen

- 25 - 21
17

5 - 10 werden 1,9 g (38 % der Theorie) eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Öls erhalten, das gemäß IR- und NMR-Spektrum das cis-N-Acetyl-3-azido-4-acetylthioazetidinon-(2) darstellt.

Beispiel 15:

19 g (0,055 Mol) trans-N-2'-Chlor-propen-(2')-yl-3-phthalimido-4-2'-methyl-propen-(2')-yl-thio-azetidinon-(2) werden in Methylenchlorid : Methanol (450 : 100 ml) bei -60°C mit einem Ozon-Sauerstoffstrom (1 mMol, 0₃/Minuten) behandelt. Nach 135 Minuten sind 0,109 Mol O₃ absorbiert. Die stark sauer reagierende Lösung wird sodann mit 40 ml Dimethylsulfid und 40 ml Pyridin versetzt, auf 20°C erwärmt und 5 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird mit 2n-HCl Natriumbicarbonat und Wasser aufgearbeitet. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende harzige Rückstand wird dann in 60 ml warmem Äthylacetat gelöst. Nach 3 Stunden werden die ausgeschiedenen farblosen Kristalle abgesaugt und zweimal mit Äthylacetat gewaschen.

Man erhält 14,7 g (71 % der Theorie) trans-N-Carbomethoxymethyl-3-phthalimido-4-acetylthio-azetidinon-(2) vom Schmelzpunkt 127 - 128°C.

$C_{17}H_{16}N_2O_6S$	berechnet:	C 54,25	H 4,29	N 7,44	S 8,52 %
(376,4)	gefunden:	C 54,1	H 4,2	N 7,6	S 8,6 %

Das entsprechend zur Charakterisierung hergestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 194°C.

$C_{23}H_{20}N_6O_9S$	berechnet:	C 49,64	H 3,62	N 15,10	S 5,76 %
(556,5)	gefunden:	C 50,0	H 3,6	N 14,8	S 6,1 %

Wird die Ozon-oxydation nach Aufnahme von 1,2 Äquivalenten O₃

abgebrochen und das nach Behandeln mit Pyridin/ $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ erhaltene Harz über Kieselgel mit Cyclohexan-Äthylacetat (1 : 1) chromatographiert, so wird neben dem oben beschriebenen Produkt (Ausbeute 10 %) als Hauptprodukt (50 % Ausbeute) das trans-N-2'-Chlor-propen-(2')7-yl-3-phthalimido-4-acetonylthio-azetidinon-(2) vom Schmelzpunkt 140 - 141°C (nach Umkristallisieren aus Methanol) erhalten.

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ ber.: C 53,90 H 3,99 Cl 9,36 N 7,40 S 8,46 %
(378,8) gef.: C 53,9 H 4,0 Cl 9,6 N 7,3 S 8,4 %

Wird die Oxydation von 22,6 g (0,06 Mol) trans-N-2'-Chlor-propen-(2')7-yl-3-phthalimido-4-2'-methyl-propen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) in Gegenwart von Äthanol ausgeführt und nach Aufarbeiten wie oben der Rückstand der organischen Phase aus Äthanol umkristallisiert, so erhält man 13,5 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 95 - 96°C an trans-N-Carboäthoxymethyl-3-phthalimido-4-acetonylthio-azetidinon-(2). Die Ausbeute beträgt 58 % der Theorie.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ber.: C 55,38 H 4,65 N 7,18 S 8,21 %
(390,4) gef.: C 55,8 H 4,8 N 7,5 S 8,1 %

Werden 7,5 g (0,02 Mol) trans-N-2'-Chlor-propen-(2')7-yl-3-phthalimido-4-2'-methyl-propen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) in 200 ml Aceton und 10 ml Wasser bei -60°C mit Ozon oxidiert und wie oben beschrieben aufgearbeitet, so werden 6 g (82 % der Theorie) farblose Kristalle an trans-N-Carboxymethyl-3-phthalimido-4-acetonylthio-azetidinon-(2) erhalten, die nach Umfällen aus Eisessig bei 185 - 190°C unter Zersetzung schmelzen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ berechnet: C 53,03 H 3,89 N 7,73 S 8,85
(362,4) gefunden: C 53,3 H 3,7 N 7,7 S 8,6

Beispiel 16 :

6 g (0,015 Mol) trans-N-2'-Chlor-propen-(2')7-yl-3-tosyloxy-4-2'-methyl-propen-(2')7-yl-thio-azetidinon-(2) werden in Methylenchlorid : Methanol (200 : 40 ml) mit Ozon behandelt. Nach Aufnahme von 0,032 Mol tritt leichte Blaufärbung der

Lösung auf. Sie wird mit 15 ml $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ und 15 ml Pyridin versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Nach Aufarbeitung gemäß Beispiel 15 wird der Rückstand der organischen Phase über Kieselgel (0,05 - 0,2 mm, desaktiviert mit 10 % Wasser 2,5 x 110-cm-Säule) mit Äthylacetat : Cyclohexan (2 : 1) chromatographiert. In den Fraktionen 3 - 6 werden 4,5 g dünn-schichtchromatographisch einheitliches Öl erhalten, das mit Methanol kristallisiert. Der Schmelzpunkt des so erhaltenen trans-N-Carbomethoxymethyl-3-tosyloxy-4-acetonylthioazetidinon-(2) liegt bei 69°C, die Ausbeute beträgt 74 % der Theorie.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}_2$	berechnet:	C 47,87	H 4,77	N 3,49	S 15,97	%
(401,5)	gefunden:	C 48,2	H 4,7	N 3,3	S 15,5	%

Werden in analoger Weise 28,3 g (0,062 Mol) trans-N-2'-Chlorpropen-(2')-yl-3-(3',4'-dichlorphenyl)-sulfonyloxy-4-2'-methylpropen-(2')-ylthioazetidinon-(2) mit Ozon oxydiert, so werden nach chromatographischer Reinigung 20 g (71 % der Theorie) eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Harzes erhalten, das nach IR- und NMR-Spektrum das trans-N-Carbomethoxymethyl-3-(3',4'-dichlorphenyl)-sulfonyloxy-4-acetonylthioazetidinon-(2) darstellt.

Beispiel 17:

3 g (0,01 Mol) trans-N-Propen-(2')-yl-3-phthalimido-4-methylthioazetidinon-(2) werden in Methylenchlorid : Methanol (150 : 20 ml) bei -60°C mit 1 Äquivalent Ozon oxydiert. Nach Zugabe von 10 ml $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ wird 5 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Der Rückstand der organischen Phase (3,5 g Öl) enthält gemäß Dünnschichtchromatographie ein Reaktionsprodukt, das nicht kristallin erhalten wird. Das Öl wird in 100 ml Äthanol warm gelöst und mit 0,015 Mol 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt. Die sofort ausfallenden gelben Kristalle werden nach 2 Stunden abgesaugt und mit $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} : \text{H}_2\text{O}$ (1 : 1) säurefrei gewaschen.

- 19 -
90

Ausbeute 3 g (62 % der Theorie) 2,4-Dinitrophenylhydrazon des trans-N-Formylmethyl-3-phthalimido-4-methylthio-azetidinon-(2) vom Schmelzpunkt 199 - 200°C (nach Umkristallisieren aus Eisessig).

$C_{20}H_{16}N_6O_7S$	berechnet:	C 49,58	H 3,33	N 17,35	S 6,62	%
(484,5)	gefunden :	C 49,7	H 3,3	N 17,2	S 6,7	%

Beispiel 18:

7,7 g (0,02 Mol) trans-N-Phenyl-3-tosyloxy-4-propargylthio-azetidinon-(2) werden in 200 ml Methylenchlorid bei -60°C mit Ozon behandelt. Nach Aufnahme von 0,021 Mol O_3 ist die Lösung blau gefärbt. Es werden 20 ml $(CH_3)_2S$ zugegeben, worauf 5 Stunden bei Raumtemperatur belassen wird. Nach Aufarbeiten mit Wasser wird das Lösungsmittel verdampft, der harzige Rückstand in 100 ml Alkohol warm gelöst und Dinitrophenylhydrazin-Reagenz (R.L. Shriner, R.C. Fuson, D.Y. Curtin, The Systematic Identification of Organic Compounds Wiley N.Y. 5. Auflage, S. 126), das 0,03 Mol 2,4-Dinitrophenylhydrazin enthält, zugegeben. Es fällt sofort ein rotgefärbter Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Alkohol : H_2O (1:1) säurefrei gewaschen wird. Ausbeute 8 g, Schmelzpunkt unscharf bei 215 - 220°C, unlöslich in siedendem Eisessig. Die Verbindung wird umgefällt durch Lösen in kaltem Dimethylsulfoxyd und Zugabe von 10 Volumenteilen Eisessig. Der Schmelzpunkt liegt dann bei 228 - 230°C. Nach IR- und NMR-Spektrum liegt das Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon des trans-N-Phenyl-3-tosyloxy-4-(2',3'-dioxo-propyl)thio-azetidinons-(2) vor; die Ausbeute beträgt 51 % der Theorie.

$C_{31}H_{25}N_9O_{12}S_2$	berechnet:	C 47,75	H 3,23	N 16,17	S 8,23	%
(779,7)	gefunden :	C 47,8	H 3,3	N 16,3	S 8,2	%

Beispiel 19:

16,5 g (0,067 Mol) rohes trans-N-2'-chlor-propen-(2')-yl-3-hydroxy-4-2'-methyl-propen-(2')-yl-thio-azetidinon-(2) werden in Methylenchlorid : Methanol (220 : 80 ml) bei -65 °C mit Ozon behandelt. Nach Aufnahme von 0,135 Mol O_3 werden 40 ml

25

- 20 -
91
(CH₃)₂S und 40 ml Pyridin zugegeben, worauf 4 Stunden bei Raumtemperatur belassen wird. Es wird, wie in Beispiel 15, aufgearbeitet und der Rückstand der organischen Phase (5,5 g Öl) wie üblich chromatographiert (2,5 x 100 cm Säule; eluiert mit Cyclohexan : Äthylacetat 1 : 2). In den Fraktionen 10 - 16 werden 1,5 g eines dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Öls erhalten, das gemäß KMR-Spektrum das trans-N-Carbomethoxy-methyl-3-hydroxy-4-acetylthio-azetidinon-(2) darstellt.

Beispiel 20:

8,6 g (0,02 Mol) trans-3-(4'-Chlorphenyl)-sulfonyloxy-4-(2',3'-dimethyl-buten-(2')-yl-thio-N-(2'-methyl-propen-(2')-yl)-azetidinon-(2) werden in Methylenchlorid : Methanol bei -70°C mit Ozon oxydiert. Nach Aufnahme von 0,043 Mol O₃ werden 20 ml (CH₃)₂S zugegeben, Dann wird 4 Stunden bei Raumtemperatur belassen und die Lösung mit Wasser gewaschen. Aus dem Rückstand der organischen Phase kristallisieren mit Methanol 4 g farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 72 - 74°C. Sie sind in allen Eigenschaften mit trans-N-Acetyl-3-(4'-chlorphenyl)-sulfonyloxy-4-acetyl-thio-azetidinon-(2) von Beispiel 13 identisch. Die Ausbeute beträgt 50 % der Theorie.

./21

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.